

L1 ANSWER 1 OF 1 HCPLUS COPYRIGHT 2004 ACS on STN

TITLE: Preparation of fine-particle crystallizable
compounds

by the ultrasonic wave method

INVENTOR(S): Raab, Friedrich

PATENT ASSIGNEE(S): Pelzer, Helmut

SOURCE: Ger., 2 pp.

CODEN: GWXXAW

DOCUMENT TYPE: Patent

LANGUAGE: German

FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1

PATENT INFORMATION:

| PATENT NO. | KIND | DATE | APPLICATION NO. | DATE |
|------------|------|----------|-----------------|--------------|
| DE 1262240 | B | 19680307 | DE 1964-P35505 | 19641114 <-- |

PRIORITY APPLN. INFO.: DE 1964-P35505 19641114

AB A crystallizable compound dissolved in a solvent is sprayed into a cold inorg. or organic precipitant in which an ultrasonic cone has been generated by an ultrasonic disintegrator with maximum output 30-500 w./cm.2 and frequency 20-22 kHz. The compound particles have diams. of 1-5 μ . Thus, an ultrasonic cone is generated in 100 ml. of 20% NaCl by an ultrasonic disintegrator with a maximum output of 400 w. and sound frequency of 22 kHz., and 20 ml. of a 0.5% alc. solution of dexamethasone 21-isonicotinate ester is sprayed into it 1 cm. below the nozzle of the disintegrator. After precipitation, the sound treatment is continued for 3 min. and the precipitated ester is centrifuged and washed. The particles have a diameter <3 μ as confirmed by phase microscope studies. The method can be used for the preparation of pharmaceutically active components.



AUSLEGESCHRIFT

1 262 240

Deutsche Kl.: **12 g - 5/01**

Nummer: 1 262 240
 Aktenzeichen: P 35505 IV a/12 g
 Anmeldetag: 14. November 1964
 Auslegetag: 7. März 1968

1

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung feinster Teilchen kristallisierbarer Verbindungen mit Hilfe von Ultraschall.

Es ist zwar bereits bekannt, daß mit Hilfe von Ultraschall die Teilchengröße fester Substanzen, beispielsweise von Farbstoffsuspensionen, verringert werden kann. Die Größe der Teilchen kann jedoch auch bei Anwendung extremer Leistung und hoher Schallfrequenz in der Regel nicht mehr als bis zur entsprechenden Kugelform verringert werden, es sei denn, ihre Masse ist so groß, daß die im Schallfeld entstehenden Spannungen einen Zerfall bewirken. Man kann also beispielsweise Teilchen, die durch Feinmahlung in einer der üblichen Mühlen einen Durchmesser von 300 μ aufweisen, nicht weiter als bis zu einem Durchmesser von 30 μ zerkleinern. Bei einer etwa kugeligen Form der Partikeln ist damit die Grenze der Leistungsfähigkeit des Ultraschallverfahrens erreicht.

Für verschiedene Zwecke ist es aber erwünscht, unabhängig von der Art der Vorzerkleinerung stets feinste Teilchen mit einem möglichst konstanten Durchmesser von etwa 1 bis 5 μ zu erhalten. Dies ist beispielsweise bei pharmazeutischen Wirkstoffen von wesentlicher Bedeutung, da häufig die Geschwindigkeit der Resorption und damit die Geschwindigkeit des Wirkungseintritts von der Teilchengröße weitgehend abhängt.

Mit Hilfe der bekannten Verfahren kann dies jedoch, wenn überhaupt, in verschiedenen Fällen nur unter großem Zeitaufwand erreicht werden.

Es wurde nun festgestellt, daß man Suspensionen feinster Teilchen kristallisierbarer Verbindungen, die einen weitgehend gleichmäßigen Durchmesser zwischen 1 und 5 μ aufweisen, erhalten kann, wenn die Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und die Lösung in ein anorganisches oder organisches Fällungsmittel unter Außenkühlung eingebracht wird, in dem die Verbindung unlöslich ist und in dem ein Ultraschallkegel von üblicher akustischer Maximalleistung und Frequenz aufrechterhalten wird, wobei die Beschallung nach beendeter Ausfällung einige Minuten fortgesetzt wird und anschließend die feinsten Teilchen nach bekannten Methoden abgetrennt werden.

Beispielsweise kann ein Ultraschalldesintegrator, dessen Maximalleistung 400 W und dessen Schallfrequenz 22 kHz beträgt, verwendet werden. Es kann allgemein mit einer Leistung zwischen 30 und 500 W/cm² Vibratorscheibe und einer Frequenz um 20 kHz gearbeitet werden.

Als Lösungsmittel sind solche anorganische oder

Verfahren zur Herstellung feinster Teilchen kristallisierbarer Verbindungen

5 Anmelder:

Dipl.-Chem. Dr. Helmut Pelzer,
 7950 Biberach, Haydnweg 8

Als Erfinder benannt:

Dipl.-Chem. Dr. Helmut Pelzer,
 Friedrich Raab, 7950 Biberach

2

organische Lösungsmittel zu verstehen, in denen die betreffende Substanz gut löslich ist, als Fällungsmittel solche anorganische oder organische Lösungsmittel, in denen die Substanz weitgehend oder völlig unlöslich ist. Zweckmäßig sollen Lösungsmittel und Fällungsmittel miteinander in einem beliebigen Verhältnis mischbar sein. Bei vielen organischen Substanzen können als Lösungsmittel beispielsweise niedere Alkohole oder niedere Ketone, als Fällungsmittel Wasser oder Petroläther verwendet werden. Zur Erreichung guter Ausbeuten an feinverteilter Substanz soll das Verhältnis Fällungsmittel zu Lösungsmittel natürlich so gewählt werden, daß in der resultierenden Mischung möglichst wenig Substanz in Lösung bleibt.

Das Verfahren wird in der Weise durchgeführt, das zunächst in dem vorgelegten Fällungsmittel ein Schallkegel erzeugt wird und dann unter Außenkühlung die Lösung der betreffenden Substanz möglichst rasch in dünnem Strahl, zweckmäßig durch eine Düse, eingebracht wird. Die Beschallung wird dann noch einige Zeit fortgesetzt, um eine Vergrößerung der Teilchen durch Nachfällung zu vermeiden. Die erhaltenen feinsten Teilchen werden anschließend nach bekannten Methoden, beispielsweise durch Abnutzen oder Zentrifugieren, abgetrennt. Eine Überprüfung im Phasenkontrastmikroskop ergibt in jedem Fall eine weitgehend einheitliche Teilchengröße, die je nach der verwendeten Substanz 1 bis 5 μ beträgt.

In den nachstehenden Beispielen wird das erfundungsgemäße Verfahren an einigen pharmazeutischen Wirkstoffen näher erläutert, auf die gleiche Weise können jedoch auch feinste Teilchen beliebiger Substanzen erhalten werden, die in einem Lösungsmittel gut löslich und in einem anderen, mit dem ersten mischbaren Lösungsmittel schwerlöslich oder unlöslich sind.

Beispiel 1

20 ml einer 0,5%igen Lösung von Dexamethason-21-isonicotinsäureester in Athanol werden durch eine Düse mit möglichst gleichmäßiger Geschwindigkeit innerhalb von 2 Minuten in 100 ml einer 20%igen Kochsalzlösung gespritzt, in der mittels eines Ultraschalldesintegrators mit einer akustischen Maximalleistung von 400 W und einer Schallfrequenz von 22 kHz ein Schallkegel erzeugt wurde. Während der Beschallung wird die Kochsalzlösung von außen mit Wasser gekühlt, die Lösung wird etwa 1 cm unter den in die Kochsalzlösung eintauchenden Schallrüssel des Ultraschalldesintegrators eingebracht. Während des Einspritzens wird der Dexamethason-21-isonicotinsäureester momentan ausgefällt, die Beschallung wird etwa noch 3 Minuten nach Beendigung der Ausfällung fortgesetzt. Anschließend wird der ausgefällte Ester abzentrifugiert und mit wenig Wasser gewaschen. Die so erzeugten feinsten Teilchen weisen durchweg einen Durchmesser von unter 3 μ auf, wie im Phasenkontrastmikroskop festgestellt werden kann.

Beispiel 2

Gemäß Beispiel 1 werden 10 ml einer 1%igen Lösung von 6-Chlor-3,4-dihydro-3-(5-norbornen-2-yl)-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid-1,1-dioxid in Athanol unter Beschallung im Laufe von 1 Minute in 125 g einer 20%igen wäßrigen NaCl-Lösung eingebracht, die Beschallung eine weitere Minute fortgesetzt und anschließend filtriert oder zentrifugiert. Die Teilchengröße liegt unter 1,5 μ .

Beispiel 3

Gemäß Beispiel 1 werden 0,5 ml 1,5%ige Dexamethasonlösung in Athanol unter Beschallung in 500 ml n-Heptan eingebracht und so lange weiter be-

schallt, bis sich die Flüssigkeit eben zu trüben beginnt. Dann läßt man unter Beschallung noch 8,5 ml der Dexamethasonlösung in gleichmäßigen Strahl im Laufe von 3 Minuten zufießen, anschließend wird noch 5 Minuten mit Ultraschall nachbehandelt und filtriert oder zentrifugiert. Die Teilchengröße liegt unter 3 μ .

Beispiel 4

Eine 20%ige wäßrige Natriumchloridlösung wird wie in den Beispielen 1 bis 3 beschrieben im Schallkegel langsam in 10 Volumteile Aceton eingebracht. Nach dem Absetzen oder Zentrifugieren der resultierenden Suspension wird das Sediment 2- bis 3 mal mit Aceton gewaschen und nach dem Abnutschen getrocknet. Die Teilchengröße liegt dann beim überwiegenden Anteil unter 5 μ . Nur vereinzelt sind Partikeln bis 10 μ Durchmesser zu erkennen.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung feinster Teilchen kristallisierbarer Verbindungen mit Hilfe von Ultraschall, dadurch gekennzeichnet, daß eine Lösung der zu zerteilenden Substanz in ein anorganisches oder organisches Fällungsmittel, in dem die Substanz unlöslich ist und in der ein Ultraschallkegel aufrechterhalten wird, unter Außenkühlung eingebracht, die Beschallung nach beendeter Ausfällung einige Minuten fortgesetzt wird und anschließend die feinsten Teilchen nach bekannten Methoden abgetrennt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschallung mit einer akustischen Leistung von 400 W und einer Schallfrequenz von 22 kHz durchgeführt wird.